TRAVAIL DU LABORATOIRE DU PROFESSEUR RATHERY

397

ANNÉE 1929

—

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

HENRI VILLIÈRE

Né à St-Denis, le 14 novembre 1904

L'Insulino-Résistance dans le Diabète

Président : M. RATHERY, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—

1929

L'INSULINO-RÉSISTANCE DANS LE DIABÈTE

TRAVAIL DU LABORATOIRE DU PROFESSEUR RATHERY

ANNÉE 1929 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

HENRI VILLIÈRE

Né à St-Denis, le 14 novembre 1904

L'Insulino-Résistance dans le Diabète

Président : M. RATHERY, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1929

LE DOYEN : M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SÉBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	L. BERNARD.
Professeur sans chaire	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.
ALAJOUANINE	Neurologie et psychiâtrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHABROL	Patgologie médicale.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expériment.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.

MM.	
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEVY-SOLAL	Obstétrique.
LEROUX	Anatomie pathologique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.

MM.	
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique

IV. AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURT DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
ALGLAVE.....	Clinique chirurgicale.
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.
GOUGEROT....	Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE.	Clinique médicale.
LE LORIER....	Clinique obstetricale.

MM.	
LEREBOULLET..	Clinique médicale infantile.
LÉRI.....	Clinique médicale.
MOCQUOT.....	Clinique chirurgicale.
PROUST.....	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ...	Clinique chirurgicale.

V. CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.....	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....	Stomatologie.
CHAILLET-BERT.....	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD.....	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père

le Docteur Léonce VILLIÈRE

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

A ma Mère

A ma Femme

À mon Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur RATHERY

Professeur de Médecine Expérimentale
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Officier de la Légion d'Honneur

Hommages respectueux et profonde reconnaissance.

A mes Maîtres

Le Professeur LEJARS, Professeur de Clinique Chirurgicale à Saint-Antoine.

Le Professeur SERGENT, Professeur de Clinique Médicale à la Charité.

Le Professeur GOSSET, Professeur de Clinique chirurgicale de la Salpétrière.

Le Professeur MATHIEU, Chirurgien de Bretonneau.

Le Professeur Agrégé MACAIGNE, Médecin de Lariboisière.

Le Docteur DE MASSARY, Médecin de Lariboisière.

INTRODUCTION

Nous devons ici témoigner notre respectueuse reconnaissance à M. le Professeur DESGREZ, Membre de l'Institut, qui a su nous faire comprendre le rôle important et toujours croissant que la Chimie biologique tenait en Médecine.

Toute notre respectueuse et dévouée reconnaissance à M. le Professeur RATHERY qui nous a acueilli dans son Service de l'Hôtel-Dieu avec une bienveillance que nous n'oublierons jamais et qui a mis à notre disposition son Laboratoire et les malades nécessaires pour mener à bien le sujet de notre thèse.

Nos très vifs remerciements vont enfin à Mlle LÉVINA, dont l'esprit d'organisation et la grande pratique des travaux de Laboratoire nous ont été d'une aide inestimable.

HISTORIQUE

La découverte de l'insuline provoqua dès les premières applications thérapeutiques du nouveau médicament un enthousiasme universel. Les résultats remarquables que son emploi avait donné dans le traitement de quelques diabétiques avaient fait naître de trop belles espérances. On allait enfin pouvoir guérir du diabète, car il avait maintenant sa médication spécifique. Mais rapidement les initiés qui utilisèrent l'insuline s'élevèrent contre une compréhension aussi hardie de sa valeur thérapeutique.

Desgrez, Bierry, Rathery (Bul. Ac. Méd., 7 déc. 1923) avaient attiré l'attention sur l'inconstance des résultats obtenus et sur l'importance des variations individuelles.

Mauriac, Bash et Falta, Feinblatt, Pollak et Charlton, Rathery, Desgrez, Froment publièrent leurs observations et tombèrent à peu près d'accord sur ce fait que la plupart des diabétiques seraient sensibles à l'insuline mais que, par contre, certains paraissaient absolument rebelles à son action.

I

Quelques auteurs estiment que cette sensibilité à l'insuline peut déterminer une amélioration stable et durable

du diabète qui se manifeste par l'augmentation de la tolérance (Allen Harold, Bourcoek et James Wood), la diminution ou même la cessation des injections d'insuline, le malade n'ayant plus besoin que d'un régime approprié.

Boy et Robinson, Schields Warren et Howard Root auraient constaté à l'examen microscopique une régénération des îlots de Langerhans. Nous estimons avec Desgrez, Rathery et Froment qu'une pareille régénération n'a que peu de valeur car elle est difficile à apprécier. Il n'est pas encore prouvé qu'un trouble fonctionnel de la sécrétion de l'extrait pancréatique s'accompagne toujours d'altérations histologiques.

Joslin, qui traita 127 malades pendant un an à dix-huit mois, rapporte que 23 moururent dont 2 de coma. Sur les 104 vivants, 93 se suffisent de 20 unités par jour ; 10 seraient améliorés au point de ne plus recevoir d'insuline.

Barach a constaté que sur 27 malades traités par l'insuline, 7 ont besoin d'une quantité moindre du médicament, 5 en exigent une quantité supérieure.

Sur 24 diabétiques soignés à l'insuline depuis deux ou trois ans, Marcel Labbé n'observa aucun cas de guérison. 12 morts et 12 survies. Parmi celles-ci 9 présentent une marche progressive vers l'aggravation jugée par la nécessité d'employer l'insuline à doses de plus en plus élevées. Dans trois cas seulement il existe une élévation peu considérable de la tolérance. Il conclut : « Les traitements prolongés par l'insuline exercent une action d'arrêt sur l'évolution du processus morbide et dans quelques cas

une action de régénération fonctionnelle qui permet d'espérer une régression et peut-être même une guérison du diabète. »

Desgrez, Rathery et Froment estiment que pour pouvoir parler d'amélioration vraie du diabète il faut tout d'abord caractériser ce qu'on doit entendre sous le nom de valeur curative de l'insuline. Le test le plus convaincant serait celui notant la disparition des troubles du métabolisme caractérisant le diabète après l'emploi plus ou moins prolongé de l'insuline et la persistance de cette disparition malgré la cessation prolongée de l'administration du médicament. Ils terminent en disant : « Il faut d'autre part choisir avec discernement les sujets d'étude. Seuls les diabètes consomptifs doivent être retenus. Il y en effet grand nombre de diabétiques qui à la suite d'un régime correctement établi et suivi voient leur tolérance pour les glucides s'élever progressivement sans que jamais ils aient été soumis au traitement insulinique.

II

La plupart des auteurs ne voient dans l'insuline qu'un médicament substitutif apportant à l'organisme l'hormone pancréatique déficiante ; mais cet effet est temporaire et on doit chaque jour renouveler cet apport.

Toutefois il existe de grandes variations dans l'effet produit par l'insuline sur le diabète. Les résultats obtenus diffèrent d'une part suivant la qualité et la quantité de l'insuline, la quantité d'hydrate de carbone fourni par le régime et l'intensité du diabète, et d'autre part suivant

l'individualité de chaque malade. Olmsted et Kahn, Woodyat, Campbell, Wilder et Boothby ont calculé que la quantité de glucides qu'une unité d'insuline permettait de métaboliser variait de 1 gr. 50 à 2 gr. Mais Desgrez, Bierry et Rathery se sont élevés contre une pareille proportionnalité ; il n'y a pour eux aucune possibilité d'admettre qu'un chiffre donné d'insuline corresponde à un chiffre donné de glucides assimilés, et de soutenir une semblable hypothèse. Chez certains diabétiques il est difficile d'obtenir un effet de l'insuline sur les troubles du métabolisme ; on peut alors parler d'insulino-résistance.

Mauriac et Aubertin citent l'observation d' « une diabétique qu'ils ont traitée continuellement avec 40, 60 et 80 unités d'insuline avec un régime contenant de 30 à 50 grammes d'hydrate de carbone, 40 à 60 gr. de protéïne, moins de 100 gr. de graisse. Cette malade présenta une glycosurie qui ne fut jamais inférieure à 150 gr. par 24 heures et atteignit par moment 500 gr. L'acétonurie varia de 0 gr. 50 à 8 gr. La glycémie initiale de plus de 4 gr. ne descendit jamais au-dessous de 3 gr. 25. Cependant trois jours de jeûne suffirent à faire tomber la glycosurie à 2 gr. 40 et l'acétonurie à 0 gr. 57.

L'insuline d'ailleurs n'était pas totalement inactive chez cette malade qui présenta un moment donné une glycosurie de 259 gr. et une acétonurie de 6 gr. 16 et tomba dans le coma pour n'avoir pas reçu sa dose d'insuline que la sœur de service crut bon de lui supprimer en raison de l'extrême fatigue qu'elle présentait. Elle sortit du coma après avoir reçu des doses énormes d'insuline,

ce qui prouve que chez cette jeune femme l'action de l'extrait pancréatique n'était pas supprimée mais seulement très diminuée. »

On voit parfois au cours du diabète survenir une brusque aggravation de la tolérance des glucides, qui n'est qu'une fausse insulino-résistance. Aubertin nous montre une diabétique consomptive que le régime de 20 à 40 unités d'insuline par jour avait amélioré au point de faire disparaître complètement la glycosurie et l'acétonurie qui étaient respectivement de 400 gr. et 3 gr. 50 et avait ramené à la normale la glycémie supérieure à 4 gr. Après huit mois d'amélioration persistante la malade eut un certain jour une frayeur. Ce choc nerveux eut-il une répercussion sur le diabète ? Toujours est-il que ce jour-là elle présenta 100 gr. de glycosurie et 4 gr. 29 d'acétonurie.

Pendant plus d'un mois elle eut une glycosurie de 60 grammes et 4 gr. d'acétonurie. Ces troubles s'amendèrent peu à peu et disparurent. Pendant toute cette période la malade n'avait rien changé ni à son régime ni à ses doses d'insuline.

L'insulino-résistance a également été l'objet d'études spéciales faites par les auteurs étrangers. Les auteurs allemands ont rapporté plusieurs cas d'insulino-résistance chez des malades atteints de syndrômes glandulaires.

Von Jaksch, Mahler et Pasterny, Basch en ont signalé chez des obèses présentant une maladie de la nutrition d'origine polyglandulaire avec trouble hypophysaire prédominant.

Le cas dont on a le plus parlé comme exemple de diabète réfractaire à l'insuline est celui de Falta. Il s'agissait d'un petit homme plutôt obèse dont la glycémie et la glycosurie furent à peine influencées par des doses élevées de 150 unités d'insuline. En outre les injections intraveineuses d'insuline faites à jeûn furent suivies d'une augmentation de la glycémie après une baisse légère et brève. Le métabolisme basal de ce malade était inférieur à 17 pour 100.

Basch qui avait eu l'occasion de soigner à son tour ce malade rapporta qu'il était parvenu à réduire fortement sa glycémie et à faire cesser transitoirement sa glycosurie grâce à une cure de graisse sans insuline.

Pollak a rapporté un échec relatif de l'insuline chez un diabétique atteint de goître et de polynévrite. Après irradiation du corps thyroïde l'insuline se montra plus active.

Rosenberg et Meyer observèrent une résistance semblable chez un myxœdémateux soumis à une opothérapie thyroïdienne excessive.

Falta Depisch et Hogler disent également que les diabétiques avec hypertention et hyperthyroïdisme sont comparativement plus réfractaires à l'insuline.

Mauriac et Aubertin ont eu l'occasion de traiter un diabétique atteint de cirrhose graisseuse du foie (vérifiée à l'autopsie) et chez lequel ils ne sont pas arrivés à abaisser la glycémie au-dessous de 2 gr. 50 et à faire disparaître la glycosurie bien qu'il n'eut pas de son régime plus de 40 gr. d'hydrate de carbone et qu'il ait reçu jusqu'à 80 unités d'insuline.

De même Chabrol et Hébert chez deux malades atteints de diabète avec cirrhose hypertrophique, dont l'un avec pigmentation anormale, durent employer des doses très fortes d'insuline pour faire disparaître l'acidose, mais la glycosurie persista toujours à un taux assez élevé.

Widal, Abrami, Weill et Laudat ont observé un cas semblable chez un malade atteint de diabète bronzé.

Vedel, Baumel et Pagès rapportèrent aussi un cas de diabète bronzé avec dénutrition et acidose où l'insuline ne produisit aucun effet.

Bosden Leech vit également mourir un homme atteint de diabète avec ictère pigmentaire du foie malgré le régime et les injections d'insuline.

Joslin et Carasco Formiguera estiment que les processus infectieux aigus et généralisés sont également à invoquer à l'origine des insulino-résistances. Cela peut s'expliquer par le coup de fouet que l'infection donne passagèrement au diabète ; mais dans les cas où il faut employer des doses d'insuline aussi considérables que celles qu'ont indiquées les auteurs, alors que ces doses ne produisent que peu ou pas d'effet, il s'agit bien là de véritables diabètes insulino-résistants.

Mauriac et Aubertin résument ainsi leur opinion : « Les cas de diabète résistant à l'insuline prouvent que l'insuffisance de la sécrétion interne du pancréas ne suffit pas à expliquer tout le syndrôme diabétique. Sans doute bien des individus sont diabétiques dont le pancréas fonctionne normalement ; mais c'est la sécrétion interne du pancréas qui est neutrlisée, réduite à l'impuissance ; et nous pensons qu'en dehors de cas de diabète

d'origine nerveuse, hypophysaire, thyroïdienne, surrénalienne, hépatique et à côté des diabètes par insuffisance de la sécrétion interne du pancréas, il y a des diabètes par neutralisation de cette sécrétion, quels que soient d'ailleurs les modes probablement multiples de cette neutralisation. Lorsque cette neutralisation cesse, l'hormone pancréatique exerce librement son action et le diabète disparaît : ainsi s'expliquent les diabètes intermittents.

Desgrez, Rathery et Froment (Bul. Ac. Méd. 1er Fév. 1927-23 Nov. 1926) notant l'état réfractaire de certains diabétiques à l'insuline admettent que le syndrôme diabète relève d'un mécanisme complexe et varié et que dans tous les cas de diabète le pancréas n'intervient pas exclusivement ou même de façon prépondérante. Rathery, revenant sur cette question (leçon des dimanches) écrit : « Nous pensons quant à nous qu'on peut expliquer cette insulino-résistance par deux hypothèses : le diabète ne relève pas toujours d'une insuffisance pancréatique et, d'autre part, l'insuline, sécrétion interne du pancréas, n'est qu'un co-ferment ; il existerait une substance inconnue dans les tissus et dans les muscles qui serait activée par l'insuline (Ahlgreen, Lundsgaard et Holboeil, etc...) elle ne constitue qu'un des termes du problème du métabolisme hydrocarboné ; d'autres éléments interviennent : sécrétions glandulaires diverses, glycémie de Loewy d'origine hépatique, sécrétion hypophysaire (La Barre), thyroïdienne, surrénale, etc... Le diabète n'est qu'un syndrôme relevant de mécanismes divers ; apporter l'hormone pancréatique défaillante peut être suffisant

dans certains cas mais bien souvent on ne corrige ainsi qu'une des anomalies du métabolisme, peut-être même la moins importante. »

III

Tous les auteurs n'admettent pas qu'un cas de diabète donné puisse être réfractaire à l'insuline. C'est l'opinion de Marcel Labbé qui estime qu'en dehors de quelques cas spéciaux, tels que le diabète rénal, la glycosurie liée aux affections hépatiques, les glycosuries thyroïdiennes ou hypophysaires, les diabètes aggravés par une infection intercurrente, lorsque la glycosurie ne cède pas au traitement par le régime ou l'insuline, c'est que ce régime n'est pas suivi ou qu'il est trop riche en hydrates de carbone ou que la quantité d'insuline est trop faible pour relever chez le malade sa capacité d'utilisation des hydrocarbonés.

L'auteur estime que dans le diabète grave, si l'insuline fait disparaître l'acidose mais que la glycosurie se maintienne, il ne faut s'en prendre qu'aux excès alimentaires du malade. Cette dissociation thérapeutique suffit presqu'à affirmer la supercherie du malade.

Marcel Labbé est très catégorique : il termine son étude en disant : « Pourvu qu'on admette avec la généralité des auteurs que l'insuline agit comme un admirable médicament physiologique de la même façon que le corps thyroïde dans le myxoédème, mais non comme un médicament curateur, on peut dire qu'il n'y a pas de

diabète vrai, quelque grave soit-il, qui se montre réfractaire à l'insuline. Elle agit plus ou moins bien, plus ou moins vite, mais elle agit toujours de la même manière à condition que sa dose soit adaptée à la gravité du cas pathologique.

Méthode de Travail

Pour éclairer le lecteur et nous mettre à l'abri des objections et des critiques formulées sur les travaux antérieurs concernant l'insulino-résistance de certains diabètes, nous exposerons ici notre méthode de travail.

I. Nous éliminons les fausses insulino-résistances, c'est-à-dire celles qui ne sont dues qu'à l'insuffisance du traitement insulinique ou à un régime trop abondant.

A) Tous nos malades ont reçu des doses d'insuline progressivement croissantes. Pour certains elles ont été considérables : 300 unités quotidiennes. On ne cesse d'augmenter l'insuline que le jour où l'on constate des phénomènes d'intolérance.

Pour ne pas provoquer cette intolérance on multiplie les injections à mesure qu'on augmente les doses. 40 unités en deux fois, 60, 80 unités en trois fois, etc...

B) Le régime de nos malades a toujours été fixe. Les hydrates de carbone ont été réduits le plus possible tout en respectant l'équilibre de la ration alimentaire.

Donc jamais d'excès d'hydrates de carbone.

II. — Nos observations concernent exclusivement des

diabètes consomptifs. Pendant des mois et même des années tous les malades observés ont présenté dans leurs urines des corps acétoniques et de l'acide *B oxybutirique*. En effet les diabétiques simples ne sont pas de bons sujets d'étude car bon nombre, à la suite d'un régime correctement établi et suivi, voient leur tolérance pour les glucides s'élever progressivement sans que jamais ils aient été soumis au traitement insulinique.

Les dosages de glycémie et de glycosurie de nos malades ont été effectués dans le laboratoire de M. le Professeur Rathery, par la Méthode Bertrand-Bierry-Portier.

Les dosages de corps acétoniques et d'acide *p oxybutirique* ont été effectués dans le laboratoire de M. le Professeur Desgrez par Mlle H. Rabussier, à laquelle nous exprimons ici nos plus sincères remerciements.

Résultats acquis au cours de nos observations

Les diabétiques consomptifs que nous avons pu suivre dans le service de M. le Professeur Rathery et dont on nous avait confié les observations antérieures ont présenté une insulino-résistance variable de l'un à l'autre qui nous a permis de les classer en différents groupes que nous allons exposer et qui constituent d'ailleurs les résultats que nous avons acquis sur l'insulino-résistance.

A) **RÉSISTANCE COMPLÈTE**

Les auteurs ont décrit une insulino-résistance complète mais c'est une forme exceptionnelle. Le cas le plus connu est celui de Falta (voir historique).

Nous signalons pour mémoire.

Nous n'en avons jamais vu.

B) **L'INSULINE N'AGIT QUE SUR L'ÉTAT GENERAL**

L'insuline ne produit aucune modification appréciable de la glycémie, de la glycosurie et de l'acétonurie malgré les doses progressivement croissantes.

Cependant l'insuline est nécessaire car si on la supprimait le malade tomberait dans le coma.

Au point de vue de l'état général l'insuline a une grosse influence sur le poids, l'habitus extérieur.

C'est le cas de la jeune malade Han... dont l'observation suit :

Son diabète est sans doute resté stationnaire mais son poids a augmenté de 9 kilogs.

Observation de Mlle Han...

Il s'agit d'une jeune malade de 13 ans dont le diabète a été reconnu à l'âge de 11 ans en juin 1927 lorsqu'apparurent : polyphagie, polydypsie et amaigrissement. Ayant perdu deux kilogs en une année elle vient à la consultation externe du service le 4 Août 1927. Elle pèse 33 kgs et présente 68 grammes de sucre dans ses urines. On la met au régime strict et on la prie de venir nous revoir régulièrement.

Le 18 août elle n'a plus de sucre dans ses urines et augmente de poids.

Le 27 octobre on lui permet 100 gr. de pommes de terre, 200 gr. le 3 novembre, mais le sucre apparaît de nouveau et on commence les injections d'insuline 5 à 10 unités en supprimant le médicament quand elle n'a pas de sucre.

Le 12 novembre : 300 gr. pommes de terre.
40 gr. de pain.

Elle présente du sucre urinaire de temps en temps mais l'état général est satisfaisant malgré l'intermittence du traitement insulinique.

Le 28 novembre : 300 gr. pommes de terre.
80 gr. de pain.

La glycosurie persiste davantage et l'injection d'endopancrine devient quotidienne.

Les doses augmentent également : on arrive à 20 unités par jour le 2 février 1928.

La malade se fatigue.

14 mars : 200 gr. pommes de terre.

100 gr. de pain.

Elle part trois mois à la campagne en suivant le même régime et le même traitement. Y a-t-il eu négligence de sa part ou de celle de sa famille ? Elle revient en octobre avec 74 gr. de sucre urinaire de 24 heures, 0 gr. 54 de corps acétoniques et 2 gr. 81 d'acide B oxybutirique.

On augmente son insuline, hélas sans résultat et le 4 décembre on en est à 80 unités. Mais elle fait une crise d'intolérance violente. On lui donne 50 gr. de sucre, 1 litre de goutte à goutte glucosé et 3 oranges, 0 gr. 40 de teinture de digitale.

Elle entre le lendemain dans le service.

12 Décembre, 4 cc. 5 insuline. Régime : 200 gr. p. de terre.
1 litre de lait
3 oranges.

13 Décembre, 3 cc. insuline. Même régime+un œuf.

24 Décembre, 3 cc. 5 insuline. Régime : 200 gr. p. de terre
1 litre de lait
80 gr. de viande
30 gr. de beurre.
5 œufs, légum. verts

13 Janvier 1929 : 80 unités ; malaise.

Sur cette enfant l'insuline n'a eux aucune action au point de vue du diabète comme l'indique le tableau récapitulatif.

Seul l'état général est devenu satisfaisant.

	Insuline en unités	Glycémie	Glycosurie par 24 h.	Acétonurie par 24 h.	Acide B par 24 h.		
		gr.	gr.	gr.	gr.		
6-2-28	20		32	0,41	0,12	100 gr. p. terre 200 gr. pain.	36 kgs
5-5	20	2,96	34	0,10	0,21		
10-5	20	3,89	48	0,12	0,36		
11-12	90		19	0,34	1,36	malaise	
20-12	60		34	0,22	1,19		
13-1-29	80		20	0,06	0,39	malaise	
13-5	80		26	0,38	1,24		45 kgs.

C) L'INSULINE N'AGIT QUE PARTIELLEMENT SUR LA GLYCÉMIE, LA GLYCOCOSURIE ET LES CORPS ACÉTONIQUES

Ce sont les cas les plus nombreux. Nous considérons deux groupes différents.

1) *Il est inutile d'augmenter les doses à partir d'une certaine quantité d'insuline.*

En effet dès les premières injections d'insuline il se produit une baisse notable de la glycosurie et de l'acétonurie. La glycémie accuse beaucoup moins nettement le traitement insulinique et c'est surtout par la persistance de la glycémie à un taux élevé que ce diabète est réfractaire à l'extrait pancréatique.

L'influence de l'insuline sur l'état général est traduite par une augmentation de poids et la disparition de l'asthénie, et une modification très accusée des différents troubles fonctionnels.

Si on augmente les doses, on n'obtient rien de plus.

OBSERVATION DE M. VAN...

Ce malade est entré dans le service le 18 février 1929 pour un diabète suivi d'ailleurs depuis un mois à la consultation externe du service.

Il maigrit depuis trois ans, mais son affection n'a été reconnue que le 3 janvier 1929 lors d'un examen médical pour un épisode pulmonaire. A ce moment l'examen des urines a montré :

Volume urinaire : 5 litres en 24 heures.

Glycosurie : 40 gr. par litre.

Son médecin le met au régime (environ 400 gr. de pommes de terre). Au bout d'une semaine :

Volume urinaire : 3 litres par 24 heures.

Glycosurie : 130 gr. par litre.

Il vient alors à la consultation.

On lui trouve 100 gr. de sucre par litre d'urine et des corps acétoniques.

Régime : pommes de terre, 200 gr.
viande rôtie, 250 gr.
fromage, 100 gr.
2 œufs
légumes verts, vin et café.

Mais il n'engraisse pas et se sent très fatigué : on l'admet dans le service.

Même régime mais 6 œufs au lieu de 2.

20 février :

Glycémie 2 g. 75 ;
Débit urinaire : 0 l. 900 ;
Glycosurie : 27 gr. par 24 heures.
Corps acétoniques : 0,36 par 24 heures ;
Acide B. : 1,02 par 24 heures.
Poids : 58 kg. 400.

Le 21 février on commence l'insuline : 10 unités par jour.

25 fév. : glycémie 2 g. 90 ;
glycosurie : 30 gr. par 24 heures.

Le 26 février : 20 unités par jour ;
3 mars : glycémie : 2 gr. 75 ;
glycosurie : 17 gr. par 24 heures.
Le 4 mars : 30 unités par jour.
16 mars : glycémie : 2 gr. 85;
glycosurie : 38 gr. par 24 heures.
Le 17 mars : 40 unités par jour.
22 mars : glycémie : 2 gr. 95 ;
glycosurie : 8 gr. 40 par 24 heures.
28 avril : glycosurie : 25 gr. par 24 heures.
30 avril : glycosurie : 19 gr. par 24 heures.
Le 1er mai : 50 unités par jour.
6 mai : glycémie : 2 gr. 85 ;
glycosurie : 11 gr. par 24 heures.
Sorti le 10 mai. Bon état général : a augmenté de 8 kilogs.

Voilà donc un diabétique qui est entré dans le service avec 120 gr. de sucre par 24 heures et qui actuellement se maintient entre 10 et 20 gr. Par contre sa glycémie est restée réfractaire à l'insuline malgré les doses progressivement croissantes.

Date	Insuline en unités	Glycémie	Glycosurie par 24 h.	Acétones par 24 h.	Acide B par 24 h.			
10-2-29	0		120 g.	0 g. 16	0 g. 32	200 g. p. terre		58 k. 400
20-2	0	2,75	27	0,36	1,02	»	»	
25-2	10	2,90	30	0,22	0,74	»	»	
3-3	20	2,75	17	0,19	0,40	»	»	61 k. 600
13-3	30		35	0,20	0,54	»	»	
16-3	30	2,85	38	0,23	0,52	»	»	
22-3	40	2,95	8	0,05	0,23	»	»	
28-4	40		25	+	+	»	»	65 k
6-5	50	2,85	11	0,10	0,57	»	»	
9-5	50		9			»	»	66 k.

On voit d'après ce tableau que l'on a pas intérêt à augmenter les doses d'insuline chez ce malade à partir d'un certain chiffre.

Observation de M. Mér...

Le malade âgé de 18 ans est entré dans le service le 29 novembre 1928 pour lassitude et fatigue l'empêchant de travailler. Le malade se sait diabétique depuis environ 10 mois. Au cours d'une grippe il fit analyser ses urines et on trouva 60 grammes de sucre par litre. Il a été mis à un régime qu'il ne précise pas et a reçu 12 piqûres d'insuline dont il ignore naturellement les doses. Puis il a cessé ce traitement. Tous les symptômes du diabète s'accrurent. De constitution débile il ne tarda pas à faire de l'asthénie.

On l'accueille donc dans le service le 29 novembre 1928. Il est mis au régime suivant :

300 grammes de pommes de terre
+ aliments permis.

On augmente l'insuline progressivement. Corps acétoniques et acide B disparaissent de l'urine le 4 décembre et on augmente sa ration de pommes de terre de 100 gr. comme l'indique le tableau. Le 26 avril 1929 il est à 60 unités. Sa glycémie est à 3 gr. 82, son sucre urinaire à 65 gr. par 24 heures. Le traitement insulinique n'a pas pu enrayer l'évolution de ce diabète consomptif d'une façon définitive. Comme dans l'observation précédente c'est surtout la glycémie qui est réfractaire. La glycosurie a baissé considérablement et l'acétonurie également.

	Insuline	Glycémie en unités	Glycosurie par 24 h.	Acétones par 24 h.	Acide B par 24 h.	
29-11-28	0	2,62	173	1,77	17,03	400 gr. p. terre
5-12	45	3,13	77	0,07	0,65	
21-2-29	45	4,20	244	0,41	1,65	
4-3-29	45	3,48	105	0,10	0,32	
26-4	60	3,82	65	0,18	0,61	
2-5	100		70	0,18	0,71	

Il n'y a aucun intérêt à augmenter l'insuline au-dessus d'une

certaine dose. On voit en effet que ce malade a 65 gr. de sucre avec 60 unités et 70 gr. avec 100 unités.

Observation de M. Cor..., mai 1929.

Le malade est âgé de 30 ans. Le début de son diabète remonte à novembre 1927, date à laquelle il présenta de l'asthénie et un amaigrissement marqué.

En février 1928 il vient à la consultation externe et devant un syndrôme diabétique complet on l'admet dans le service le 24 février 1928.

Sa glycémie est à 3 gr. 25.

Glycosurie 204 gr. par 24 heures.
Corps acétoniques 2 gr. 80.
Acide B 15 gr. 29.

On le met au régime suivant :

Pommes de terre 300 grammes.
Viande rôtie 200 gr.
4 œufs.
Légumes verts 1 kg.
Lait 250 gr.
Vin et café 500 gr.

et on institue aussitôt le traitement par l'insuline quotidiennement.

Le 28 février il reçoit 80 unités, mais dans la nuit il fait une petite crise d'intolérance. On le maintient alors les jours suivants à 70 unités.

Le 22 mars on augmente ses pommes de terre de 100 gr., soit 300 gr. par jour.

Son état général étant satisfaisant il nous quitte le 2 avril. Comme il va travailler on lui ordonne un régime plus copieux :

Pommes de terre 400 gr.
Viande 300 gr.
Beurre 75 gr.

6 œufs.

Légumes verts, vin, café.

De temps en temps l'intolérance à l'insuline se manifeste et pour éviter la fréquence des malaises on est amené à ne plus lui faire que 30 unités quotidiennes.

De plus son métier de pâtissier lui fait faire des écarts de régime et le 16 avril 1929 il revient dans le service avec 145 gr. de glucose urinaire par 24 heures.

En un mois avec 400 gr. de pommes de terre on le pousse jusqu'à 100 unités par jour. Sa glycémie reste supérieure à 3 gr. et son sucre urinaire varie très peu. Et malgré cela son état général est très satisfaisant et le malade nous a quittés volontairement le 25 mai 1929.

Aucun intérêt à dépasser 70 unités par jour.

A 100 unités glycémie et glycosurie augmentent.

	Insuline en unités	Glycémie	Glycosurie par 24 h.	Acétonurie par 4 h.	Acide B par 24 h.	
24-2-28	40	3,25	204	2,80	15,29	300 gr. p. terre
16-4-29	50		145	0,94	2,87	
1-5-29	60		135	0,43	1,57	
9-5	70		105	0,26	1,22	
16-5	80		157			
17-5	90		114	0,29	1,21	
18-5	100	3,82	111			
25-5	70	3,40	105			

2) *Il est impossible d'augmenter les doses d'insuline sinon intolérance.*

Nous avons plusieurs malades qui répondent à ce groupe.

A partir d'un certain nombre d'unités d'insuline, les

malades font des phénomènes d'intolérance d'intensité variable mais parfois très violents. Agitation, mouvements nerveux. Malaises, tremblements, troubles rithmiques du cœur, parfois perte de connaissance. La prise de sang effectuée pendant la crise montre une hypoglycémie marquée. La crise cède par absorption d'hydrate de carbone. Donc impossibilité pour le malade d'absorber des doses d'insuline supérieures.

Voici plusieurs observations entrant dans ce groupe :

Observation de Mlle Chré..., mai 1929.

Malade âgée de 20 ans. Son diabète fut diagnostiqué il y a deux ans dans les circonstances suivantes :

Mal réglée depuis longtemps, amaigrie et fatiguée à l'occasion d'un surmenage, elle consulta le médecin de sa famille qui découvrit le syndrôme diabétique au complet. Il lui rationne les hydrates de carbone sans toutefois les faire peser mais n'obtient pas d'amélioration. En effet vers le 18 juillet 1927 elle est prise d'une dyspnée intense et le 23 juillet, à 11 heures du soir, elle tombe dans le coma.

Elle reçoit de l'insuline mais ne reprend connaissance que trois jours plus tard. On lui fait absorber de l'eau de Vichy et du jus de citron puis on reprend progressivement l'alimentation.

Le 3 août un second coma. Le médecin lui fait une ampoule d'insuline par jour. Quatre jours après un troisième coma plus léger.

Elle se décide enfin à venir à la consultation externe en octobre et on l'admet dans le service. Sa glycosurie dépasse 100 gr. par 24 heures.

Elle est mise au régime suivant :

100 gr. pommes de terre.
150 gr. viande.
60 gr. beurre.
60 gr. fromage.
3 œufs.
500 gr. légumes verts.
1/2 litre vin.
1/4 l. café.

2 cc. d'insuline le premier jour et on augmente les doses progressivement.

Le 6 octobre elle est à 3 c. 5 insuline. On lui fait prendre deux œufs en plus par jour.

Le 15 octobre elle est à 5 cc., soit 100 unités par jour. Elle reste à cette dose jusqu'au 22 décembre. On lui fait l'injection en deux fois : matin et soir. On en reste à 2 cc. 5 quand elle n'a pas de sucre le soir. Mais cela est rare. Malgré l'intensité du traitement insulinique elle présente tous les jours plus de 60 gr. de sucre urinaire et parfois plus de 100 gr. Sa glycémie se maintient entre 5 et 6 gr.

Le 26 décembre on lui fait 6 cc. 5 d'insuline.

Elle ne les supporte pas et est prise de vomissements bien que la dose ait été faite en trois fois. On lui administre un goutte à goutte glucosé et pour pouvoir augmenter l'insuline on augmente son régime le lendemain : 300 gr. p. terre et 40 gr. de pain en plus des aliments permis.

Le 4 janvier 1928 elle est à 7 cc., soit 140 unités. Aucun résultat : sa glycosurie est supérieure à 80 gr. à chaque analyse.

La malade a engraissé de 5 kilogs depuis qu'elle est dans le service, c'est-à-dire depuis quatre mois.

La glycémie, qui était de 3 gr. 49 le 1er mai, passe à 6 gr. 87 le 6 mai. Malgré sa glycosurie abondante la malade pèse 63 kgs. le 15 mai. Vingt kilos de plus que le jour de son entrée.

Le 7 juillet elle est à 160 unités quotidiennes régime strict+ 300 grammes pommes de terre.

Glycosurie 60 grammes en 24 heures.

Corps acétoniques 0 gr. 28 en 24 heures.

Acide B 0 gr. 78 en 24 heures.

Le 23 juillet 180 unités quotidiennes.

300 gr. pommes de terre+40 gr. de pain+aliments permis.

Glycosurie 92 grammes en 24 heures.

Corps acétoniques 1 gr. 31 en 24 heures.

Acide B 4 gr. 51 en 24 heures.

Le 30 juillet : 220 unités par jour, mais elle donne des signes d'intolérance et le 17 août on revient à 180 unités.

On va essayer d'augmenter les doses d'insuline mais on complète d'abord son régime de la façon suivante :

8 septembre : 300 gr. pommes de terre.
40 gr. pain.
100 gr. jambon.
60 gr. beurre.
5 œufs.
légumes verts à volonté.
1/2 litre vin, 1/4 café.

Et nous voilà le 22 septembre avec 200 unités.

25 octobre 220 unités Glycémie : 6 gr. 11
Glycosurie : 48 gr.
Acétone : 0 gr. 24
Acide B : 0 gr. 90

Le 4 novembre : 240 unités par jour :
Glycosurie : 32 gr.
Acétone : 0 gr. 15
Acide B : 0 gr. 37

Le 14 novembre : 260 unités par jour :

Le 1er décembre : 290 unités par jour :
Glycosurie : 19 gr.
Acétone : 0 gr. 06
Acide B : 0 gr. 69
Glycémie : 5 gr. 23

Mais le 5 décembre elle fait une crise d'intolérance. Pendant cette crise une prise de sang est faite pour doser la glycémie. Cette glycémie est descendue à 0 gr. 40. Le 6 décembre elle ne reçoit que 220 unités, elle fait tout de même une seconde crise d'intolérance durant laquelle sa glycémie descend à 0 gr. 50.

Du 7 au 13 décembre elle ne présente pas de sucre dans ses urines du soir et ne reçoit par conséquent que 120 unités et on reprend ensuite 180 unités.

Le 22 décembre elle accuse :

Glycémie :	6 gr. 93	
Glycosurie :	59 gr. 2	par 24 heures
Corps acétoniques :	0 gr. 53	
Acide B :	2 gr. 59	

Voilà donc une malade qui nous a suffisamment démontré sa résistance au traitement insulinique. Aujourd'hui cette malade est obèse. Elle pèse 81 kgs. 500.

	Insuline en unités	Glycémie	Glycosurie par 24 h.	Acétonurie par 24 h.	Acide B par 24 h.		
21-10-27	100	,	95	0,37	0,40	100 gr. p. terre	
25-10	100	5,05	71	9,11	2,17		43 k.
27-10	50	5,15	99	2,16	8,44		
28-10	50	6,62	110	3,56	16,31		
2-11	100	5,95	100	0,31	0,61		
10-1-28	140	.	67	1,19	2,53	300 p. terre, 40 pain	
1-5	120	5,49	47	0,42	1,91		
6-5	120	6,27	107	1,46	5,73		
14-10	220	6,11	48	0,24	0,90	300 p. terre	
2-12	290	5,22	19	0,06	0,69		
5-12	290	0,40				intolérance	
6-12	220	0,50				intolérance	
21-12	180	6,93	59	0,53	2,59		
4-1-29	180	6,20	89	0,62	3,50		
15-1	180	5,60	58	0,50	1,62		
23-1	180	5,95	63	0,36	1,14		81 kgs

Voilà donc une malade qui avec 220 unités présente encore 48 gr. de sucre et une glycémie de 6 gr. 11 et qui, à 290 unités, fait une crise d'intolérance grave.

Observation de Mme Gal..., mai 1929.

Employée de banque, 35 ans.

La malade se sait diabétique depuis octobre 1926, date à laquelle, fatiguée et amaigrie, présentant depuis quatre mois de la polydypsie, de la polyphagie et de la polyurie, elle se décide à consulter un médecin.

L'analyse des urines décèle la présence de 50 grammes de sucre par litre. Elle suit alors un régime qu'elle ne peut préciser aujourd'hui : pain, lait, fruits et pâtes.

Pendant dix jours : antipyrine et bicarbonate de soude, les dix jours suivants : quinine, thébaïne, arséniate de soude, mais pas d'insuline.

Au bout d'un mois la polydypsie était diminuée, la polyphagie sensiblement la même. La polyurie était en moyenne de 3 litres par 24 heures.

Le sucre urinaire était descendu à 25 grammes.

Les corps acétoniques ne furent pas recherchés.

En décembre 1926 elle représente 50 gr. de sucre urinaire et l'asthénie apparaissant elle entre à l'Hôtel-Dieu le 15 février 1927, dans le service du professeur Rathery.

L'analyse complète des urines effectuée systématiquement donne les résultats suivants : urines 2 l. 530 ;

sucre, 91 grammes.
acétone, 2 gr. 47.
ac. B oxyb., 16 gr. 32.

La malade pesait ce jour 46 kg. 600.

On lui prescrit le régime suivant : 200 gr. pommes de terre
60 gr. beurre ;

150 gr. viande ;
5 œufs ;
légumes verts ;
1/2 litre vin ;
1/4 café.

On commence le 16 le traitement par l'insuline, 1 cc. en augmentant tous les jours d'un 1/2 cc. soit 10 unités. Ce qui fait 60 le 20 — 80 unités dans les 3 jours suivants. Le 24 février 40 unités seulement car elle n'a pas de sucre dans ses urines du soir.

Le 25 elle reprend 80 unités.

Le 26 elle n'urine plus que 1.500 cc., son sucre urinaire est tombé à 34 gr. 8, ses corps acétoniques à 1 gr. 27 et son acide B oxibiturique à 0 gr. 61.

	Sucre ur. de 24 h.	Corps acétonique de 24 h.	ac. B oxybutirique de 24 h.	Insuline prise en 24 h.	Poids
16-2-1927	91 g. 08	2 g. 47	16 g. 32	1 cc. Endo.	46 k. 600
23-2	19,	0,30	0,66	4 cc.	
26-2	34,	1,27	0,61	3 cc.	
2-3					48 k. 300

La malade ayant repris deux kilogs et se sentant en meilleur état demande à sortir de l'hôpital. Elle nous quitte donc le 2 mars 1927 mais revient tous les matins pour recevoir une dose d'insuline d'entretien : soit 1 cc. 5 d'endopancrine. Elle suit le même régime.

Plus tard elle supprime les injections deux fois par semaine sans inconvénients. En décembre 1928 le sucre urinaire augmente et la malade reprend 1 cc. 5 d'endopancrine quotidiennement, bien qu'elle ressente un malaise après chaque piqûre.

	Sucre ur.	C. Acétonique	Ac. B oxyb.	Insuline
17-7-1927	95 g. 4	0 g. 41	1 g. 59	1 cc. 5
18-3-1928	55 g. 86			1 cc. 5
25-9	78 g. 2	0 g. 37	0 g. 69	1 cc. 5
18-11	119 g.	0 g. 65	2 g. 69	1 cc. 5

La malade fait-elle des écarts de régime ? Elle ne l'avoue pas. Toujours est-il qu'en septembre 1928 elle a 78 gr. de sucre urinaire en 24 heures, en novembre 119 gr. — L'intolérance à l'insuline augmente d'intensité et le 16 février 1929 après son injection d'endopancrine elle est prise d'un malaise violent avec palpitations. Elle entre à nouveau dans le service le 19 février 1929.

On la met au régime suivant : 300 gr. pommes de terre plus aliments permis. 15 unités d'insuline. Elle reste au même régime du 19 février au 16 mars, date à laquelle elle nous quitte. Seule l'insuline augmente progressivement par 10 unités tous les six jours environ.

L'effet du traitement est contrôlé par les dosages de sucre dans le sang et les urines, et les dosages dans les urines des corps acétoniques et de l'acide B oxybutirique. Ces dosages ont été portés sur le tableau suivant et ils nous montrent que la malade n'a pas pu dépasser la dose quotidienne de 60 unités d'insuline soit 3 cc. d'endopancrine. Et même elle n'a pas pu supporter cette dose plus de cinq jours. En effet ce cinquième jour elle fait une crise d'intolérance pendant laquelle sa glycémie est descendue à 0 gr. 60. En dehors de cet accident on voit sur ce tableau que l'insuline n'a produit sur sa glycémie qu'un effet minima puisqu'elle s'est toujours maintenue à 3 gr. 05.

Par contre la concentration de son sucre par litre d'urine est descendue de 39 gr. à 8 gr. et le sucre émis en 24 heures de 112 gr. et 20 gr. Les corps acétoniques et l'acide B ont diminué dans de plus fortes proportions mais l'acide B. n'a jamais disparu.

Voilà donc une diabétique consomptive dont la glycémie a été absolument résistante à l'insuline et la glycosurie partiellement résistante. Son sucre aurait peut-être disparu avec des doses plus fortes d'insuline mais elle ne les aurait pas tolérées. La crise d'intolérance n'a pas été provoquée par l'injection massive de 8 unités car il faut dire que pour tous nos malades les doses supérieures à 1 gr. 5 à 2 gr. sont fractionnées en deux ou trois injections quotidiennes.

Le 10 avril le sucre urinaire était remonté à 45 gr.
les corps acétoniques 0 gr. 15
acide B. 1 gr. 29

Mme Gal...

Date	Insuline en unités	Glycémie	Sucre ur. par 24 h.	Acétone par 24 h.	Acide B par 24 h.		
16-2-27	20		91 g.	2 g. 47	16 g. 32	200 g. p. terre	46 k. 600
23-2	80		19	0,30	0,66	id.	
26-2	60		34	1,27	0,61	id.	
						palpitations, malaise après chaque piqûre.	
17-7	30		95	0,41	1,59	id	
18-8-28	30	1,47	55	0	0	id.	Règles
25-9	30	2,34	78	0,37	0,69	id.	
18-11	30		119	0,65	2,69	id.	
19-2-29	15	3,22	112	3,17	19,06	300 g. p. terre	48 k. 700
25-2	40	3,05	36	1,68	6,58	id.	
27-2	50		72	+	+	id.	
3-3	50	3,05	30	0,49	1,37	id.	
11-3	60		17	+	+	id.	
12-3	60	0,60					Intolérance
13-3	50	3,05	25	0,28	0,38		53 k. 500
29-5	50		54	0,57	1,74		

Observation de M. Duc...

Il s'agit d'un jeune homme de 17 ans qui est devenu diabétique en juin 1926 à la suite d'un ictère grave.

Son diabète est devenu grave dès le début.

12-3-1927.

Avec une énorme quantité d'insuline : 300 unités, la glycémie est restée supérieure à 3 gr. et il a uriné 147 gr. de sucre.

Le 24-5-27.

Avec 160 unités il fait un accident d'hypoglycémie. Sa glycémie descend à 0 gr. 70.

Le 12-11-28.

Avec 80 unités sa glycémie est à 4 gr. 05 et son sucre urinaire à 114 gr.

Donc très grosse résistance à l'insuline.

Il est mort le 29-3-29 emporté brusquement par une hémoptysie.

Observation de Mlle Y. Ber..., mai 1929.

La malade âgée de 18 ans est entrée dans le service le 29 octobre 1928 pour diabète ayant débuté il y a cinq ans vers avril 1924. Elle avait contracté les oreillons quatre semaines auparavant et n'avait pas présenté de signes de pancréatite ourlienne.

En moins de trois semaines l'asthénie fut grande et un médecin consulté fit analyser les urines qui décélèrent une quantité notable de sucre. Elle est mise au régime et reçoit 15 unités d'insuline par jour. La malade mangeait des pommes de terre à volonté, des légumes verts, mais pas de viande.

Au bout de deux à trois mois elle vomissait presque tous les soirs.

Son régime est alors changé. Elle absorbe par jour :

500 gr. pommes de terre ;
100 gr. pain ;
150 gr. viande ;
1 litre de lait ;
légumes verts à discrétion.

Puis elle vient consulter dans le service. On la met au régime suivant : 400 gr. pommes de terre ;
15 gr. de pain ;
100 gr. viande ;
250 cc. lait ;

et elle reçoit 30 unités d'insuline par jour. Elle présenta à cette époque 103 gr. de sucre urinaire par 24 heures.

Mais elle est toujours asthénique et son sucre urinaire ne diminue pas. Elle entre alors dans le service le 29 octobre 1928.

Dans la nuit du 30 au 31 octobre elle est prise d'une soif vive et présente un certain degré d'agitation.

A six heures du matin : dyspnée de Kusmall, pouls filant incomptable, température : 35°. Prostration.

		20 unités
		eau sucrée
		Huile camphrée
	Coma à 8 h. 1/2	40 unités
		eau sucrée
à 10 h.	Glycémie 13 gr. 30	40 unités
à 11 h.	Vomissement noirâtre	40 unités
à 13 h.		40 unités
		1.500 cc. sérum glucosé
à 15 h.	Vomissement noir	
		V gttes digitaline
		40 unités
à 17 h.		40 unités.
à 18 h.	Vomissement noir	
à 21 h.		10 unités
à 24 h.		20 unités

Au total 300 unités d'insuline.

Dans la nuit du 31 octobre au 1er novembre elle reçoit encore 80 unités.

Enfin le 1er novembre, à 10 heures, la malade va mieux. Les globes oculaires ont retrouvé leur tonicité. Le pouls est à 130 et la dyspné à disparu.

Contracture de défense au niveau du creux épigastrique.

A 11 heures du matin sa glycémie était à 1 gr. 30 et sa réserve alcaline à 38,5.

Le 2 novembre elle prend 80 unités.

Malgré les fortes doses d'insuline la malade présente toujours beaucoup de sucre.

Le 15 novembre elle reçoit 150 unités, mais vers 3 heures de l'après-midi elle fait une crise d'intolérance assez forte pendant laquelle on pratique une prise de sang pour doser sa glycémie. Cette dernière est descendue à 0 gr. 50.

Le 23 novembre un autre malaise avec 120 unités, et 4 décembre avec cette même dose un malaise plus violent avec perte de connaissance.

Voilà donc cette malade qui ne peut supporter de plus fortes doses d'insuline et qui présente encore de 25 à 35 gr. de sucre par 24 heures.

Le 5 décembre sa glycémie est à 4 gr. 96 et ses urines contiennent 63 gr. de sucre. Elle n'a reçu que 80 unités d'insuline.

	Insuline en unités	Glycémie	Glycos. par 24 h.	Acéton. par 24 h.	Acide B par 24 h.	
30-10-28			133	2,52	15,23	300 gr. p. terre 40 gr. pain
31-10	380	13,30	+	,+	,+	Coma
1-11	180	1,30		,	,	
7-11	90	,	109	2,89	14,14	
15-11	150	0,50	33	0,06	0,14	Malaise à 15 h.
23-11	120	,	62	0,19	0,67	Malaise
5-12	80	4,96	63	0,27	0,79	
12-12	100	5,70	62	2,89	1,36	

Ici également grosse résistance à l'insuline, 62 gr. de sucre avec 100 unités et une glycémie de 5 gr. 70. Par contre une intolérance à 120 unités.

D) AGGRAVATION DU DIABÈTE MALGRÉ L'INSULINE

C'est hélas un cas qui n'est pas très rare. Ce diabète progressera donc comme autrefois. Mais avec cette diffé-

rence que si l'insuline ne parvient pas à arrêter complètement le processus morbide elle le ralentit cependant.

A) *La glycémie monte quand on maintient les mêmes doses d'insuline.*

C'est le cas d'une malade, Mme Vil., qui est suivie dans le service depuis le 25-4 1928.

Elle présentait ce jour-là :

Glycémie :	2 gr. 83
Glycosurie :	80 gr.
Acétone :	3 gr. 41
Acide B :	29 gr. 20

On la met au régime :

200 gr. de pommes de terre

et on commence l'insuline aux doses croissantes.

Le 30 avril elle est à 50 unités.

Seuls les dosages urinaires sont inférieurs aux précédents, mais la glycémie s'est élevée :

Glycémie :	3 gr. 41	
Glycosurie :	51 gr.	par 24 h.
Acétone :	1 gr. 27	
Acide B :	4 gr. 68	

Le 8 mai 1928 :

Elle est toujours à 50 unités.

Glycémie :	3 gr. 66
Glycosurie :	45 gr.
Acétone :	0 gr. 67
Acide B	3 gr. 60

Bien que la malade ait pris trois kilogs son diabète a empiré malgré le traitement insulinique.

OBSERVATION DE M. PA..., mai 1929.

Le malade âgé de 27 ans est entré dans le service du Professeur Rathery le 27 décembre 1928. Il se sait diabétique depuis juillet 1926, date à laquelle, trouvant de lui-même anormal de manger d'une façon excessive sans pouvoir calmer sa faim, de boire 10 litres de boisson par jour et d'uriner autant, il alla consulter à l'Hôpital de Lille où fut diagnostiqué son diabète. On lui trouva 62 gr. de sucre par litre et 3 grammes de corps acétoniques.

On le met au régime et à l'insuline dont on augmente progressivement les doses jusqu'à 140 unités quotidiennes. Il quitte l'hôpital trois mois plus tard présentant encore 36 grammes de sucre urinaire. Par contre les corps acétoniques avaient disparu. Les médecins lui conseillent de cesser ses injections d'insuline mais de toujours suivre son régime.

Il part travailler en Belgique mais une hémoptysie l'oblige brusquement à rentrer dans un hôpital. On lui trouve le poumon droit atteint et ses crachats renferment des bacilles de Koch.

Ses urines renferment alors 80 gr. de sucre et 7 gr. de corps acétoniques.

On le met au régime des diabétiques avec 60 unités d'insuline par jour. On lui fait un pneumothorax artificiel. Il sort de l'hôpital dans un état satisfaisant. Sa glycosurie et son acétonurie avaient disparu.

Malheureusement il reprend son travail et perd 14 kilogs en six mois.

Il entre très fatigué dans le service du Professeur Rathery le 27 décembre 1928.

On le met au régime suivant :

100 gr. pommes de terre
200 gr. viande rôtie
100 gr. fromage.

60 gr. de beurre
4 œufs.
1/2 litre de vin et café.

Il reçoit quotidiennement de l'endopancrine dont on augmente progressivement la dose jusqu'à 60 unités.

Les dosages effectués portés sur le tableau montrent que le malade a été nettement insulino-résistant. La glycémie est restée supérieure à 3 gr. L'acide B onybutirique n'a jamais disparu.

A l'examen de l'appareil pulmonaire on nota la présence de liquide dans la plèvre droite avec succussion hypocratique. Le pneumothorax artificiel n'avait pas été continué depuis six mois.

B) *La glycémie monte malgré les doses croissantes d'insuline.*

Deux observations.

M. Brisc..., âgé d'environ 13 ans. Diabétique depuis juin 1928, consécutivement à des oreillons.

Il vient consulter depuis cette date à la consultation. Un régime contenant 300 gr. de pommes de terre a suffi d'abord pour faire disparaître le sucre des urines.

Arrivé à 300 gr. de pommes de terre+160 gr. de pain, le sucre se fit plus constant dans les analyses et l'insuline fut employée de temps en temps à la dose que 10 unités. Cependant une anesthénie marquée l'obligea à rentrer à l'hôpital.

On lui trouve : Glycémie : 3 gr. 57.
Glycosurie : 42 gr. 40.

L'insuline fait partie maintenant de son traitement mais n'empêche pas l'évolution lente de sa maladie vers l'aggravation.

OBSERVATION DE M. CHÊM..., mai 1929.

Le malade âgé de 22 ans se sait diabétique depuis 1924. Les premiers symptômes apparurent alors qu'il était à l'école. Le médecin de l'établissement le traitait pour sa constipation lorsqu'il fit analyser ses urines qui décelèrent 83 gr. de sucre et des traces d'acétone.

Il cesse de travailler car il est très fatigué, rentre chez lui et garde le lit. Le médecin de sa famille l'examine et ne lui interdit que le sucre et le pain.

Son sucre urinaire ne varie pas et cela n'a rien d'étonnant car ne mangeant pas de pain il augmentait sa ration de pommes de terre. Enfin celles-ci furent limitées à 400 grammes par jour. Le sucre urinaire baissa à 30 gr. et le malade reprit des forces.

Mais cette amélioration ne persista pas car il travailla de nouveau.

Il se présenta à la consultation du Professeur Rathery en octobre 1925. On le met au régime et à l'insuline mais il la supporte mal et présente souvent des malaises avec tremblement et angoisse.

Il revient régulièrement à la consultation mais son diabète s'aggrave.

Le 15 mars 1929 on lui conseille d'entrer dans le service pour prendre du repos et pour pouvoir surveiller son régime :

300 gr. pommes de terre.
50 gr. pain.
200 gr. viande.
100 gr. fromage.
60 gr. beurre.
6 œufs et légumes verts.

L'insuline qu'il reçoit déjà depuis un an à la dose de 3 à 4 cc. et qui lui a valu plusieurs malaises, est poussée jusqu'à 110 unités par jour sans obtenir de résultats appréciables. La glycémie

est restée très élevée et la glycosurie également. Non seulement le traitement insulinique ne fait pas baisser la glycémie et la glycosurie mais il n'empêche pas le diabète consomptif d'évoluer vers l'aggravation. Le 5 mars 1929, à l'examen radioscopique, le malade présentait au-dessous de la clavicule gauche une légère grisaille.

	Insuline	Glycémie	Glycos.	Acéton.	Ac. B	
6-11-25	0	2,43	35	0,07	0,44	200 gr. p. terre 50 gr. pain
5-3-27	30	2,82	21			
9-1-28	40		159	1,12	3,48	
22-3	80					Malaise
27-3	80		29	0,66	1,41	Malaise
18-3-29	80	3,71	108	0,96	5,02	
22-3	110	3,49	103			

CONCLUSIONS

En présence des résultats que nous avons énoncés et à l'appui desquels nous avons fourni nos observations, nous conclurons :

I. Il existe des diabètes consomptifs que l'insuline permet de transformer en diabètes simples. Evolution heureuse mais très rare. Le diabète devenu simple est pour le moins très fragile et ne peut se maintenir qu'avec un régime et un traitement insulinique strictement observés Nous réservons complètement la question d'amélioration vraie du diabète par l'insuline dont nous ne nous sommes pas occupés dans notre thèse.

II. L'insuline n'agit que partiellement sur la marche du diabète.

A) L'insuline à un effet manifeste en stabilisant le diabète mais cet effet est incomplet car il n'amène pas d'amélioration.

B) L'insuline ne peut enrayer l'aggravation du diabète : que l'on maintienne les doses fixes ou qu'on les augmente. Son effet est malgré tout indispensable car elle évite le coma et ralentit l'aggravation du mal sans pouvoir l'empêcher d'évoluer.

III. En ce qui concerne les effets de l'insuline sur les signes du diabète et les troubles du métabolisme on peut distinguer différents types de résistance.

A) Résistance absolue.

L'insuline ne produit aucun effet sur la glycémie, la glycosurie et l'excrétion des corps acétoniques.

B) Résistance relative.

1) L'insuline n'agit que sur l'état général en modifiant le poids du malade et son habitus extérieur.

2) L'insuline n'agit que partiellement sur la glycémie, la glycosurie et l'excrétion des corps acétoniques.

a) Si on augmente les doses d'insuline à partir d'une certaine quantité on n'obtient rien de plus.

b) Si on augmente les doses d'insuline pour obtenir un effet plus complet, on provoque une crise d'intolérance. Donc obligation de se maintenir à une dose inférieure et par conséquent insuffisante.

IV. Le diabète ne relève pas d'une cause unique. Sa pathogénie est complexe. Si l'insuline a un rôle capital dans la pathogénie et le traitement du diabète, il est probable que d'autres éléments doivent intervenir.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu : le Président de la Thèse,
RATHERY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

JOUVE & Cie, Imprimeurs-Editeurs, 15, Rue Racine, PARIS. — I. M. 1.